

* Flash Notes *

CNS and Record 00+ 1,02

نبدأ النهاردة بأكثر أهم موضوع في الـ CNS الـ Analgesics مسكنات الألم زبي مانقلنا من الـ إلى فانت
 Definition الـ هو Drugs that Relieve pain without loss of Consciousness or other sensation
 ولازم يشغل Central ليلسه الـ Central مسكن ممكن
 التقسيم الـ قدامنا في كل الـ Analgesics الـ في المنهج في الأول الـ True أو الحقيقة أو
 Central ومجموعة ثانية سيناها Peripheral فاكرس الـ Peripheral دول مكتوب True
 مكتوب Proper ورجعنا قسناهم يومها الـ مجموعتين مجموعة Causal يعني الـ Heat
 الـ Treatment الـ Cause وقتنا أهلة لو فاكرس الـ Atropine في علاج الـ Colic
 الـ Nitroglycerin في علاج الـ Angina الـ Antacid في علاج الـ Heart Burn
 المجموعة الثانية الـ non-causal بعالج الـ Pain ومليش دعوه بالسبب ومتر بشغل الـ CNS
 وكمان أشهر مجموعة فيهم الـ Local Anesthetics

أنا بقى الـ يعني المجموعة الـ Central قسناهم الـ مجموعتين برضو مجموعة اسمها Narcotic
 موه كده إيه بقى بيجلو الـ Narcosis بيجلو الـ Sedation, Drowsiness, Stupor etc...
 الـ هو الـ ناسيك فيهم من مصطلح أوي... وبيقولوا عليها opioid لأنها شبيهة بالـ opium
 "الأفيون" الـ اصنافه النهاردة... في بقى مجموعة ثانية فيهم الـ Non-narcotic أديسوها
 Non-opioid صلاحت علاقت الـ Morphine أو الأفيون أديسوها Anti-pyretics, Analgesics
 ورفنا السبب لأنهم بيعالجوا الألم وبيقولوا الحرارة لونية وبسورهم اسم في العجب Not common name
 يسورهم NSAID لهم Action الـ Anti-inflammatory بس مسكنات Steroid معاه زي
 الـ Cortisol الـ خد قبل كده... كده الادوية بتشتغل بتشتغل الـ By inhibition of prostaglandin
~~الـ~~ في طريقه انما توقف enzymes الـ Cox enzymes عن كده بيتوقف المجموعة
 Non-selective Cox inhibitor هيلو ايه؟ يقللوا Cox 1, 2, 3 الـ ايه الـ فيهم الـ مقيد لا يقللوا
 Cox 1 بيتقى اصنا اشتغلنا Analgesics و Antipyretic و Cox 2 بيتقى
 Anti-inflammatory في ادوية معاه في الـ Antacid الـ Cox 2 inhibitor دول كانوا بيعالجوا
 الـ pain والـ fever والـ inflammation ودول مكش لهم Action على الـ T cell ولا
 الـ kidney المجموعه الـ Selective Cox 2 inhibitor
 المجموعه الاخرى بقى في الـ Anti-pyretics & Selective Cox 3 inhibitor وهو موجود بس عادي
 ولنا مثل مشهور ليه الـ Paracetamol وبتشتغل Analgesic و Antipyretic
 ملوت أي action ثاني

VISIT...

LANZAROTE
Caliente.COM

المهارة بقی ترجع لموهوبنا
التقسیم بتاعتم مجموعة اسمها agonist ومجموعة اسمها
وقبل ما نبدا نشرع خالص غير انك الفهم بين الاثنين انت طبقا عارف في ال General pharmacology يعني
ايه agonist اول حاجة له affinity ال Receptor ما Binding to قابلية ويديره لما يسلك
يغير نشاط الخلية الي هو اسمه ال "Efficacy" سواد يزداد او يقلل الهم تغير النشاط
تالت حاجة نيك بسية ديسك بسية اسمها Potential agonism Disinhibition
وفا كرحاجة اسمها antagonist من يغير اي حاجة في الخلية بس ينج وصول ال agonist
ايه بقی mixed دي عرطا ما سمعنا عنها كمل مجموعة ال Narcotic بيشتغلوا على نوع معين
مد ال Receptor كسرها في بعض الكتب opioid Receptor دول بيشتغلوا خلقهم ليه؟
من غناه الدوا الي جاي مسبارا ده عناه ال opioid الي موجود في جسمنا او حاجته شبه ال opioid
ال endogenous opioid ال endorphins وال enkephalins ال Receptors دي كلها متماثلة (3) أنواع
بال Greek letters ① (μ) ده أهم واحد فيهم ② (κ) ③ (δ)
M, Kappa, Delta كل الي صاخره في المرات القادمة بيشتغلوا على
ال Receptors دول.

لما أقولك ال Kappa ده agonist بقی بطل ايه بي stimulate من كده
يعني مجرمة ال agonist دي مفهومة يجوا عال (κ) (μ) (δ) ويشتغلوا
ايه بقی ال antagonist mixed agonist كالمثل يروح الدوا على (μ) يقتلوه يبقوا اشتغلوا كايه antagonist
ويجوا عال (κ) و (δ) ويشتغلوا بقتال عليهم Agonist يقوا في الامز ايه mixed
يعني يشتغلوا agonist على بعض انواع ال Receptor و Antagonist على التانيين تفره حكمة
Partial agonist الي هو يعلمهم agonist الاول ويديره يكره Antagonist من نبتلكم على كده
نبتلكم على ال Mixed ولما نوصلها قفلك عه المز الي فيها انك نقتع بعض
انواع ال Receptor ونقتل الباقي.

حبيب حلونا في ال agonist نرجع نقسم حسب ال Source بتاعهم
اول مجموعة Nature صالبت فيهم دولين ال Morphine اساس موهوبنا كله
ودوا ثاني اسمه codeine والليما بتاعته اسمها morphine-methyl وهتلك ادرسا رلة
دلو قتي ازاي يصير بيتسخرجوا الدوا ده صالبت المجموعة الثانية Semi-synthetic الي هي
من مخلقة ١٠٠٪ ومنه صفة ما يز امل ايه جابوا ال morphine وعزوا الليما

فقد طلع دوا اسمه Apo-morphine يتاحه تحت الجلد عنه يمنع القى ودوا اسمه
Di-hydro-morphine , Di-hydro-codone ودوا مشهور في عالم كد . اسمه Nalin
هو Di-acetyl-morphine .

المجموعة الأخيرة اسمها Synthetic طمحات علاقة بال Morphine دوا اسمه Mepridine , Methadone
Fentanyl ودوا كلهم تفعلكم تشعوه اسمه ال Tramadol أو ال Tena . ده
دوا إلا حرام طريقة شغله شبه ال Morphine عرفتنا التقيصة بقى .

عرفت انت دلو قتي معلومين عدا Morphine ياترى هو agonist ولا antagonist
agonist بي active (ن) و (K) و (D) جاي من ~~plant origin~~ .
يقع Natural .

نيجي بقى نبيح لمجموعة ال Nature بتيجي مين سمعوا عن نبات اسمه "الخشخاش" بيحبوا
عنين النبات ده له اسم دارج "أبو النور" ال بيشتوف افلام عربي قديمة "رياد كينة" وال حاجات دي
لما كانوا بيشرسوا العنفة بتاتهم "أبو النور" أو الخشخاش . بيحبوا النور دي وهي له من
مستوية ويعملوا فيها Scratches "يشرطوها" كده اكيه شفتوا فيلم الجزيرة
ده مشهور اوي يقولك "الخيال يروحوا لاصبع المدرسة وبالظفر بيشرط الخشخاش" .
فطلع منها حاجة لزجة سوية "juicy" كده يعسوها تشف ويجوا الصبع يجعوه
حاجة شبه اللبان كده ده بقى ال يسمى ال "opium" ال ينسبه بالعرب الخشخاش ال هي
الافيوه بيطلعوها منه . ال opium ده يطلعوا منها حاجة اسمها Alkaloid
ال فاكركم في اول السنة ال مسبوحة Alkaloid منهاها انما حاجة من Plant origin وانما
Basic فيطلعوا منه ال opium ده حاجة يسمى "Opium Alkaloid"
هتبعس كد في الكتاب خلاف في نوعيه من ال opium Alkaloid (1) Phenanthrene opium Alkaloid
(2) Benzyl-isopropine opium Alkaloid . ال Phenanthrene ده فتا ال Morphine وال Codeine
لكه ال Benzyl ده من مع بالنية ليتا في حاجة .

في مجموعة ال mixed استمر واحد فيهم اسمه Pentazocine لونغيت اوي في حقت
الاسامي اعطاه ده يد اكتاب القتم يتكلم عن ال opium Alkaloid عندك السرة ال طان جنب
دي هي دي على بطيخ حوية كاديه نبات الخشخاش . وكلوب المجموعتين ال اتكلمنا عنهم
Phenanthrene وال Benzyl الحجرمة بتاعت ال Phenanthrene هي ال تهنين بقى
هي ال طمحات ال Morphine وال Codeine وهي ال بتقل Analgesia وتقل euophria وتقل انما

هو الذي يجعل اناسك spasmodic cell " لتقول انه ساء لثبات النفاذة - الى حد كبير بالتفصيل
 المجموعة الثانية برهنوا على ان opium واسمها Beryle و N.O. Analgesic
 ومن ادعاه وقت يسوخلوا له CNS ولا اي حاجة. فنعلم حوايين معطاهم قبل كده
 في ال Papatrine سمعنا قبل كده في الزم الاولاني فيه سمعنا في العالي كانه واحد من الهم
 Direct spasmodic في تجربه ال Integritive مش مهم ، ده دوا Spasmodic يعني يعالج
 ايه ال Spasmodic صبح لورعت هو في مستشف حكومي كده في الطوارئ دوا اسمه
 Papatrine عناه المفض على ال Morphine الى هو Spasmodic يعني دوا ثاني
 اسمه Narcotic برهنوا انك افرك بالموجوع الي كاسديه ، كانه في Cough Therapy
 علاج الكحة كانه Anti Tussive يعالج الكحة الجافة "Dry Cough" واسمها اخذك سويده
 لكنه هو ملوث Narcosis خالص .

نيجي بقى الكلام النفاذة ال Morphine ده موجوع مينفعش تدخل لإمتحانه مدغينه
 لو هذا كرتوس اقد في البيت ذاكره وابتنى تقاني ان وقت يجبك يعني مينفعش تدخل انا كانه
 النافذ ما النظري والشعور مدغينه ال Morphine ، في ناس مد كاترتينا انك بارمه يالك طول اللجته
 على "Morphine" بس فالتوصوا به خيرا يعني وكده النفاذة هو دوا مهم في الطب
 كتاب القسم بديال Kinetics على اهلك (الكم معلوم) انت عرفت مدغينه
 عرفت انه Natural فكه ده ال Source والاكيميا بتاعته Phenanthrene opium Alkaloid
 تعرف اهل كده Morphine انت عارف الجماعة ليعزف كل حاجة عندهم كانه ليها ، اليه
 كانه مدغينه الاله بتاعته الاله اسم "مورفين" فلما لقوا دوا بيقيم ديسبل وبتاع سموه
 Morphine على اسم الاله Morphius الذي يصعبه بالحيزه الى

تقاني بقى نتكلم على الكلام المهم في ال Morphine ال Pharmacokinetics استاء الله منظره مطلوب
 كتر اوي ركن بقى بحثنا Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion كويس .
 لايتا حده Oral بيكون very good Absorbable كده المشكله الي بيوصل الي ال systemic بيكون حوالي
 25% اسمه ايه الرقم ده صبح Bio Availability الي بيحصل كده لان جزء منه بيكسر
 يفقد First Pass Metabolism - وال بقى المفروض بقى سحلا حتى لو هذا كرتوس General
 لراي انا كانه First Pass Metabolism ، عندك حل مدغينه ال Oral
 بس اخلص البرجه او اعز ال Route

الطريقة الثانية بتأخذ بغير أخير ال oral النا سيقن الي هتشتغل في الكونيز والادرام ال Morphine
يتأخذ 5.0 و 1.0 و 1.0 من في حالات معينة لازم يكونه الحساسية وبتأخذ ببطء
عنا فيه عيول منه Toxic effect. مكتوب عننا في الكتاب في حالات ال shock يتأخذ 1.0
مراجعة سؤال Prime Reason ليه في حالات ال shock يتأخذ (1.0) النا سيقن
النا Rapid و 100% Availability من كانه عن حاجة ثانية هو الطريقة الطبيعية ال Morphine
بتأخذ في حالات ال shock غلط انتم فكرت في حالات ال shock بيجعل دايما
و Sympathetic over-activity فقتل في Sympa عن غير انا قطع على شوية الدم الي موجود بين سنا ال heart
ال Brain مقضب عننا فقتل عامل C لاجابة اوي حال ال Consciousness
احد كنت الجمل بغير ان زياره مقبول احقره من و كذا ايه ال تاثير فقيس امتصاص ايه امكنه بغير لما
تصلح ال shock يحصل D. ال ينطلق كل ال Morphine في الجسم ويطا Toxic effect.
بيجرب ولا ال B.B.B. ال ايه صا لحد ما اقلص ال و ال كل الادوية الي بتشتغل على CNS بتجرب
ال B.B.B. ال قاعل حاجة يجرى ولا ال Placental Barrier. و يجرب ، ايه امكنه اننا دايما بخاف
انه يكون Teratogenicity ال Morphine من Toxicity ال ايه ال الامم متعوده باخاف Morphine
اثناء الحمل الطفل هيجعل خنجر Fatal addiction و يده من Morphine و مكتوب على يتولد لانه
طول ما هيفال Uterus جايه Morphine ال ايه مكتوب على يتولد فقيس بغير مكتوب على ال Proneal Reflex
والطفل الغلبه د. هيتعامل كانه مدمر.

الحاجة الثانية لو انك في Morphine كانه طال كذا في وقت مره لا فكل حاجه كده انتا تولد الشا
بـونه (لم فيناخذ جرعة الـ Morphine وتقي placenta وجيل الـ Baby
Depression of Respiratory centre فيفضل للعلايه حاجه اسمها Neonatal Asphyxia
على التنفس - بنبي دوا اسمه Naloxone موجوده Antagonist على Receptor التي بيتشغل
عليها الـ Morphine وعكس طريقته فكله نديها الـ Baby - Intraumbilical.

Metabolism في الكبد liver very extensive metabolism
في الكبد liver steps 1 Glucuronic acid conjugation
هذا يخلق مركب غير نشط في الكبد Morphine + Carbon Atom
في الكبد Morphine (M3G) انشطاره في كبد الكلى
Glucuronic Acid كتاب القسم كاتب انه inactive وينزل في الكبد في الكلى
منه في بعض الكتب قايده انه (M3G) انشطاره في كبد الكلى

هناك كده كمان شوية لـ Action بتات الـ morphine لـ seizures, epilepsies

فمن بعض الناس نفس مشكلة الـ morphine دي بالمركب ده بس في كتابنا كاتين انه inactive

للمركب الثاني M6G اتصفت بـ Glucuronic acid فكونتة مرة (6) ده Active

مكتوب انه Time (6) more potent عند الـ morphine نفسه ومع ذلك من بيا شوي التباين من؟

ايه مش بيدري الـ B.B. فكرة في الـ metabolism بتاع الدواء ايه لشي أهوله ده

lipid soluble الـ water soluble انزل في الـ kidney به كده ~~اللي~~ ده

الهدف الاساسي فلما بيدري M6G هو مركب اقوى لكده لا بقا كان water soluble

مقدرتش استغنيته بحاجة بالخاصة بقر بين الناس الـ عندها مشكلة في التخلص من الـ morphine

ده الناس الـ عندها Liver Disease صرحت الـ Extremes age صغيريه اوي أو البكار

اوي كتاب القسم كاتب انه يعمل Supersensitivity انا بس عن معظمكم انما عرفت انه فاهم

الـ Supersensitivity تلك معناه ايه هي مار Delirium كده

Exaggerated normal Response to Drug كويس الدواء يعمل رد فعل طبيعي عادي بس مبالغ فيه

كلهم متوقعين انه لازم يكون في up-regulation في الـ Receptors جتأ على الكلازده يكون مت

صريح لكده انا يكونه بيدي جرعة عادية من الدواء من قادر أكتر من الـ given

فيه مشكلة فالـ Extremes age ممنوع في الـ morphine الـ Young والـ old في الـ

لكده ادي بس لازم Adjust الـ Adjust كده (1)

اوفر حاجة لجزء بتاع الـ Excretion فيه كلام ملي اوي انا بتكلم عن الـ morphine ابي حجة Congestion

و morphine يكون unchanged عن بيقت كلامي بايه اهم طريقة للتخلص من الـ morphine ~~اللي~~

هي الـ urine عنانه كده كل شغلي معتمد على الـ Kidney ستوية صغيرة excreted في الـ Saliva

انتبهن الكلام ده خلاص ومعدل ليه قيمة في الطب وكتاب القسم كاتيب جنبها Test for Racing Horses

وزا حميد very cute Pat وهو على جنب كده الفكرة حاجة كده للذكرى والناسخ الـ morphine بالنسبة

للإنسان بسطو وينيم ويحل كل ده بالنسبة للتواء بيكون excitatory كانوا بيتعملوا زمانه لكتول وسماقات

الكتول كاتيب زمانه حاجة معصية كانوا يحقنوها morphine عنانه يزداد activity بتاعت الـ CNS

بماقها فلما كتب الخيل يعالوها Test لـ morphine يقوم واخديه الـ morphine

excreted في الـ Saliva من الحمار ويحقونها في الفار الغلابان في دليل النار

مقدري دليل الفار بدل ماهو heat يجعل شكل حرف الـ K كده سيك بقا من الفار الي جاي

ده بقا هم في الطب

جزء من Morphine يمتص في جوف البطن ^{excreted in Stomach} ويصل إلى ^{Circulation} ومنه إلى ^{Stomach} ينزل إلى ^{Stomach} ويتأثر على ^{Therapeutic use} Morphine متشغل بالك فالحاصل لك أنه كلما تناولت على ^{Toxicity} Morphine واحد بدل ما يأخذ 5mg حذ 1000mg أدخل إليه بقر ساعة لا ينزل في ^{Stomach}؟ صح

Stomach wash (أيه أي لازم نأخذ بالناموس أيود) الغيار يكون فيه oral (يكون من وقت طويل)

(٣) أنه قد دخل في Coma عن - يحصل asphyxia إلى 1.5 جتا المبردين لك لحائتم

منه لازم نقله غسيل المعدة لأنه أنا بجاو أدخل استعاض جز من Morphine ينزل في ^{Stomach} و

ال ^{intestine} يتشبع هناك عمل ينزل الغرض السهم عاير ^{intestine} يخص من الجزء ده فاروع أدخل

غسيل المعدة. في جزء ثاني ميعيش أي في جزء من Morphine ينزل من ^{Bile}

وكلكم عارفه بقر من ^{Bile} إلى ^{Duodenum} الجزء المهم طبياً أي هو ^{Breastmilk}

عنا لو لازم بتأخذ Morphine فمكده أنزل على ^{Baby}. بقوا كمان ^{Contraindication}

في ^{Pregnancy} خايف من ^{Neonatal asphyxia} و ^{Lactation} عاير خايف من ^{Excretion in Breast}

ال ^{Excretion in Breast} $T_{1/2}$ ميعنا تر بين هو ^{maximum} (٢) ساعة.

نيجي بقر للكلام الأهم ال ^{Pharmacodynamics} بتأثر ال ^{Morphine} فكلهم

ال ^{Mechanism} و ^{Pharmacological action}. ^{Pharmacodynamics} من الحاجة

المحتاجة في المذاكر، لازم يكون فيه من في ^{agonist} وخصوصاً بقر ال ^{Morphine} كما إذا ذكره

أعرف اني هتال فيه بالنسبة ال ^{Mechanism} احتافنا أن كل ^{agonist} ال ^{Morphine} كما إذا ذكره

عن ^{specific Receptor} ^{opioid} وأنواعهم (٣) (K) (٢)

وعرفنا أنه ربنا خلقه عن ^{endogenous opioid} زي ال ^{endorphin} و ^{enkephalin}

لكه أيه أهم بالنسبة لا بقر ال ^{Receptors} ال ^{are cell membrane Receptors} وأنهم

بشغل ^{By Gprotein coupled} موجود فيه موجود في كل المناطق في ^{CNS}

ال ^{Cerebral cortex} و ^{Brain stem} و ^{spinal cord} وكل حاجة موجود فيه ^{peripheral}

وهو موجود به ^{peripheral} وخصوصاً في ال ^{Smooth muscles} يعني كده أنا عرفت

ال ^{Distribution} بتاع ال ^{Receptors} كتب القسم جمع اتكلم عن الأنواع

توزيعه بالتفصيل ال (٣) في حذ subtypes (٢) من خارج معانا أي (١) و (٢)

كانت جنبهم أنه بيجل ^{Analgesia} لا أشغل الوقت ال ^{Pain} وكتب

جنبها كده (Spinal و ^{Supraspinal}) بيشغل حال ^{Spinal} يعني ^{Spinal cord}

يعني ^{Substance} بقر والكلام ده و ^{Supraspinal} يعني ال ^{Cerebral cortex} بيجل ^{inhibition}

اندرین بیام مناسبت *Analogies* یا نسبت 3 اصول باهم می آید

Depressant drugs are ineffective. Super. sed. drugs are

بإضافة السليمة التي هي في الحقيقة لا بالكلية شجرة - the Liching and the release of

مثلا الى impulse انشعبي منه الى **Spinal Cord** و **المخ** الى **Forebrain** و **Midbrain** و **hindbrain**

اگر این سطح از S_{max} را به یک S_{min} تبدیل کنیم

release. It is not to be used.

علاقه بين التغيرات الفسيولوجية او الظاهرية او العاطفية او الفعلية او

perception is psychological

[illegible]

2. Hyponoxia (Partial Oxygen Deficiency) - Partial

على R_2 تأثيرات - complete - من R_1 إلى R_2 (as R_2 is strongly R_1 -completely R_2 -dominant)

[illegible]

Central anti-inflammatory drugs

تمام الخلية بخل
 1. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100. 101. 102. 103. 104. 105. 106. 107. 108. 109. 110. 111. 112. 113. 114. 115. 116. 117. 118. 119. 120. 121. 122. 123. 124. 125. 126. 127. 128. 129. 130. 131. 132. 133. 134. 135. 136. 137. 138. 139. 140. 141. 142. 143. 144. 145. 146. 147. 148. 149. 150. 151. 152. 153. 154. 155. 156. 157. 158. 159. 160. 161. 162. 163. 164. 165. 166. 167. 168. 169. 170. 171. 172. 173. 174. 175. 176. 177. 178. 179. 180. 181. 182. 183. 184. 185. 186. 187. 188. 189. 190. 191. 192. 193. 194. 195. 196. 197. 198. 199. 200. 201. 202. 203. 204. 205. 206. 207. 208. 209. 210. 211. 212. 213. 214. 215. 216. 217. 218. 219. 220. 221. 222. 223. 224. 225. 226. 227. 228. 229. 230. 231. 232. 233. 234. 235. 236. 237. 238. 239. 240. 241. 242. 243. 244. 245. 246. 247. 248. 249. 250. 251. 252. 253. 254. 255. 256. 257. 258. 259. 260. 261. 262. 263. 264. 265. 266. 267. 268. 269. 270. 271. 272. 273. 274. 275. 276. 277. 278. 279. 280. 281. 282. 283. 284. 285. 286. 287. 288. 289. 290. 291. 292. 293. 294. 295. 296. 297. 298. 299. 300. 301. 302. 303. 304. 305. 306. 307. 308. 309. 310. 311. 312. 313. 314. 315. 316. 317. 318. 319. 320. 321. 322. 323. 324. 325. 326. 327. 328. 329. 330. 331. 332. 333. 334. 335. 336. 337. 338. 339. 340. 341. 342. 343. 344. 345. 346. 347. 348. 349. 350. 351. 352. 353. 354. 355. 356. 357. 358. 359. 360. 361. 362. 363. 364. 365. 366. 367. 368. 369. 370. 371. 372. 373. 374. 375. 376. 377. 378. 379. 380. 381. 382. 383. 384. 385. 386. 387. 388. 389. 390. 391. 392. 393. 394. 395. 396. 397. 398. 399. 400. 401. 402. 403. 404. 405. 406. 407. 408. 409. 410. 411. 412. 413. 414. 415. 416. 417. 418. 419. 420. 421. 422. 423. 424. 425. 426. 427. 428. 429. 430. 431. 432. 433. 434. 435. 436. 437. 438. 439. 440. 441. 442. 443. 444. 445. 446. 447. 448. 449. 450. 451. 452. 453. 454. 455. 456. 457. 458. 459. 460. 461. 462. 463. 464. 465. 466. 467. 468. 469. 470. 471. 472. 473. 474. 475. 476. 477. 478. 479. 480. 481. 482. 483. 484. 485. 486. 487. 488. 489. 490. 491. 492. 493. 494. 495. 496. 497. 498. 499. 500. 501. 502. 503. 504. 505. 506. 507. 508. 509. 510. 511. 512. 513. 514. 515. 516. 517. 518. 519. 520. 521. 522. 523. 524. 525. 526. 527. 528. 529. 530. 531. 532. 533. 534. 535. 536. 537. 538. 539. 540. 541. 542. 543. 544. 545. 546. 547. 548. 549. 550. 551. 552. 553. 554. 555. 556. 557. 558. 559. 560. 561. 562. 563. 564. 565. 566. 567. 568. 569. 570. 571. 572. 573. 574. 575. 576. 577. 578. 579. 580. 581. 582. 583. 584. 585. 586. 587. 588. 589. 590. 591. 592. 593. 594. 595. 596. 597. 598. 599. 600. 601. 602. 603. 604. 605. 606. 607. 608. 609. 610. 611. 612. 613. 614. 615. 616. 617. 618. 619. 620. 621. 622. 623. 624. 625. 626. 627. 628. 629. 630. 631. 632. 633. 634. 635. 636. 637. 638. 639. 640. 641. 642. 643. 644. 645. 646. 647. 648. 649. 650. 651. 652. 653. 654. 655. 656. 657. 658. 659. 660. 661. 662. 663. 664. 665. 666. 667. 668. 669. 670. 671. 672. 673. 674. 675. 676. 677. 678. 679. 680. 681. 682. 683. 684. 685. 686. 687. 688. 689. 690. 691. 692. 693. 694. 695. 696. 697. 698. 699. 700. 701. 702. 703. 704. 705. 706. 707. 708. 709. 710. 711. 712. 713. 714. 715. 716. 717. 718. 719. 720. 721. 722. 723. 724. 725. 726. 727. 728. 729. 730. 731. 732. 733. 734. 735. 736. 737. 738. 739. 740. 741. 742. 743. 744. 745. 746. 747. 748. 749. 750. 751. 752. 753. 754. 755. 756. 757. 758. 759. 760. 761. 762. 763. 764. 765. 766. 767. 768. 769. 770. 771. 772. 773. 774. 775. 776. 777. 778. 779. 780. 781. 782. 783. 784. 785. 786. 787. 788. 789. 790. 791. 792. 793. 794. 795. 796. 797. 798. 799. 800. 801. 802. 803. 804. 805. 806. 807. 808. 809. 810. 811. 812. 813. 814. 815. 816. 817. 818. 819. 820. 821. 822. 823. 824. 825. 826. 827. 828. 829. 830. 831. 832. 833. 834. 835. 836. 837. 838. 839. 840. 841. 842. 843. 844. 845. 846. 847. 848. 849. 850. 851. 852. 853. 854. 855. 856. 857. 858. 859. 860. 861. 862. 863. 864. 865. 866. 867. 868. 869. 870. 871. 872. 873. 874. 875. 876. 877. 878. 879. 880. 881. 882. 883. 884. 885. 886. 887. 888. 889. 890. 891. 892. 893. 894. 895. 896. 897. 898. 899. 900. 901. 902. 903. 904. 905. 906. 907. 908. 909. 910. 911. 912. 913. 914. 915. 916. 917. 918. 919. 920. 921. 922. 923. 924. 925. 926. 927. 928. 929. 930. 931. 932. 933. 934. 935. 936. 937. 938. 939. 940. 941. 942. 943. 944. 945. 946. 947. 948. 949. 950. 951. 952. 953. 954. 955. 956. 957. 958. 959. 960. 961. 962. 963. 964. 965. 966. 967. 968. 969. 970. 971. 972. 973. 974. 975. 976. 977. 978. 979. 980. 981. 982. 983. 984. 985. 986. 987. 988. 989. 990. 991. 992. 993. 994. 995. 996. 997. 998. 999. 1000.